

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel

(Direktor: Prof. Dr. A. Werthemann)

(Arbeit unter Leitung von Prof. F. C. Roulet)

DAS PRIMÄRE LEBERCARCINOM IN BASEL

1937–1952

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Universität Basel

vorgelegt von

PETER GEORGE MEYER

von Baldingen (Aargau) und Basel

München 1954

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Professor Dr. F. Roulet

Tag der Promotion: 23. Dezember 1953



Erschienen in Zeitschrift für Krebsforschung 60, 115-138, 1954

Meinen lieben Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Leiter: Prof. Dr. A. WERTHEMANN).

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. C. ROULET.

Das Primäre Lebercarcinom in Basel 1937—1952.

VON

PETER GEORGE MEYER.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Februar 1954.)

Angeregt durch die Fragestellung der 5. Konferenz der Internationalen Gesellschaft für geographische Pathologie, wurde das Sektionsmaterial der Jahre 1937—1952 des Pathologischen Institutes der Universität Basel hinsichtlich des Auftretens des Primären Lebercarcinomes (P.L.Ca.) einer genauen Prüfung unterzogen. Die vorliegende Arbeit behandelt im I. Teil die statistischen Angaben über das Auftreten des P.L.Ca. und seiner Begleitzustände. Im II. Teil wird versucht, die Histologie der verschiedenen Varianten dieses Krebses, wie er im Basler Sektionsmaterial aufgetreten ist, näher zu beschreiben und auf einzelne charakteristische Merkmale im Aufbau von Lebern, in denen primäre Leberkrebsse auftreten, hinzuweisen.

I. Statistik.

1. Das Sektionsgut 1937—1952.

In den 16 Jahren, 1937—1952, auf die sich die vorliegenden Angaben beziehen, wurden im Pathologischen Institut der Universität Basel 20295 Autopsien vorgenommen, bei einer Gesamtzahl von Todesfällen im Kanton Basel-Stadt in denselben Jahren von 31035 (nach Angabe des Basler statistischen Jahrbuches). Nimmt man an, daß durchschnittlich 200 Autopsien der pro Jahr ausgeführten Sektionen des Institutes außerkantonale Fälle betreffen, so ergibt sich ein Verhältnis von Basler Autopsien zu Gesamttodesfällen in Basel zwischen 1937 und 1952 von 17095:31035. Mit anderen Worten, 55% aller Todesfälle im Kanton Basel-Stadt wurden in den betreffenden Jahren einer Autopsie unterzogen.

Um zu zeigen, daß dieses Sektionsmaterial kein ausgewähltes Material darstellt, wurden die Altersverteilung der Sektionsfälle und die Altersverteilung der Gesamttodesfälle (Angabe aus dem statistischen Jahrbuch) für die untersuchten 16 Jahre einander gegenübergestellt und in Abb. 1 graphisch dargestellt.

Die beiden Kurven verlaufen parallel, d. h. aus der Häufigkeit des Auftretens einer Todesursache im Autopsienmaterial darf, innerhalb gewisser Grenzen, auf dessen Frequenz unter den nicht autopsierten Todesfällen geschlossen werden.

2. Häufigkeit des Primären Lebercarcinomes.

Unter den 20295 Sektionsfällen finden sich 89 P.L.Ca., d. h. die Häufigkeit dieses Carcinomes in unserem Basler Material für die Periode

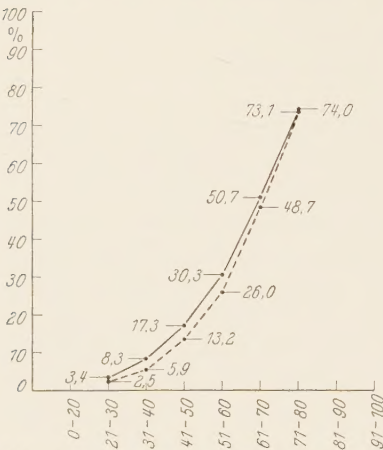


Abb. 1. Ausgezogene Linie : Sektionsmaterial 1937—1952; gestrichelte Linie : Gesamttodesfälle 1937—1952; Ordinate: Prozent der Sektionen und Gesamttodesfälle je Altersgruppe; Abszisse: Altersgruppen der Sektionen und Gesamttodesfälle.

1937—1952 beträgt 0,43 %. Zum Vergleich seien einige entsprechende Daten aus der Literatur angeführt (Tabelle 1).

An einem, allerdings kleinen Material in Dakar (Franz. Westafrika) fand ROULET eine Häufigkeit von 3,2% bei Männern und von 2% bei Frauen.

Einen besseren Einblick in die Häufigkeit des Auftretens des P.L.Ca. bekommt man beim Vergleich der Frequenz der Leberkrebse mit der Frequenz der Gesamtcarcinome. Dieses Verhältnis betrug in unserem Material 2,22 %, während CH. BERMAN für Europa 1,2 %, für die USA 2,5 %, für China 33 %, für Japan 7,5 %, für Java 41,6 %, für die Bantus-Stämme 50,9 % und für jene Ban-

tusbevölkerung, welche in den Goldminen von Witwatersrand arbeitet, sogar 86,8 % angibt. ROULET erwähnt für sein Material im Senegal

Tabelle 1.

Land	Autor	Autopsienzahl	P.L.Ca.	
			Anzahl	Prozent der Sektionen
Deutschland (Leipzig) . . .	U. HÄNSEL, 1951	25 441	69	0,27
Österreich (Wien)	J. ZEITLHOFFER, 1950	91 407	166	0,18
USA. }		108 632	296	0,27
China }	CH. BERMAN, 1951	23 764	215	0,90
Japan }		15 565	151	0,97
Griechenland	A. SYMEONIDIS, 1950	3 828	41	1,1
Bantus-Stämme (Südafrika)	CH. BERMAN, 1951	8 068	88	1,1
Java		8 253	109	1,13
Basel	eigene Fälle	20 295	89	0,43

ein Verhältnis von 39% aller Krebsfälle beim Manne und von 10% bei der Frau.

3. Die Geschlechtsverteilung, die Häufigkeit der verschiedenen Typen des P.L.Ca. und die Vergesellschaftung mit Cirrhose.

Die 89 primären Leberkrebsfälle traten 16mal (17,8%) bei Frauen und 73mal (82,2%) bei Männern auf. Bei den 73 männlichen Fällen fanden sich 62 hepatocelluläre Krebse (84%) und 11 cholangiocelluläre Krebse (16%), während die weiblichen Fälle sich aus 13 Hepatocellulären (81%) und 3 Cholangiocellulären (19%) zusammensetzten. Total stehen also die 75 hepatocellulären Krebse (84,2%) den 14 cholangiocellulären Krebsen (15,8%) gegenüber. Das Zusammentreffen des Carcinomes mit einer Cirrhose betrug bei den Hepatocellulären 76%, bei den Cholangiocellulären 21,4%, für alle 89 Fälle zusammen 67,4%, d. h. die Cirrhose trat 60mal auf. Das Total aller Cirrhosen beträgt 575 auf 20295 Sektionen, was einen Prozentsatz von 2,84 ausmacht. Die 89 P.L.Ca. entsprechen 15,47% aller Cirrhosen.

Diesen Befunden seien die Untersuchungsergebnisse aus Indonesien und Westafrika gegenübergestellt, wo 90% der P.L.Ca. in cirrhotischen Lebern vorkommen (Oxford Symposium 1950; BERGERET und ROULET). ROULET fand im Eingeborenenspital von Dakar (Senegal) innerhalb 3 Monaten 21 Lebercirrhosen, davon 15 P.L.Ca. Die Zusammenfassung des eben Gesagten zeigt die *Tabelle 2*.

Tabelle 2.

	Männer	%	Frauen	%	Total	%
Carcinoma hepatocellulare	62	84	13	81	75	84,2
Mit Cirrhose	52	83,8	5	38,4	57	76
Carcinoma cholangiocellulare	11	16	3	19	14	15,8
Mit Cirrhose	3	27,2	0		3	21,4

89 P.L.Ca., 60 Cirrhosen = 67,4%.

4. Altersverteilung.

Die Altersverteilung der 89 Fälle zeigt *Tabelle 3*. Die Altershäufung, bei welcher das P.L.Ca. in unseren Fällen zum Tode führte, liegt zwischen 60 und 79 Jahren. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben aus Afrika und Indonesien, wo der Tod bei Leberkrebs am häufigsten zwischen 20 und 40 Jahren erfolgt (BERMAN, BERGERET und ROULET), was von verschiedenen Autoren unter anderem mit der sehr eiweißarmen und fettreichen Ernährungsweise jener Bevölkerungsschichten in Zusammenhang gebracht wird (ROULET, BERGERET und ROULET).

Teilt man das Sektionsmaterial in Altersgruppen zu 10 Jahren ein, wie es aus *Abb. 1* ersichtlich ist, so ergibt sich für das P.L.Ca. ein

Tabelle 3.

Altersgruppen	Carcinoma hepatocellulare		Carcinoma cholangiocellulare		Total		Prozent der Altersgruppe
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
0—24							
25—29							
30—34							
35—39							
40—44		1				1	1,1
45—49	2	1	1	1	3	2	5,6
50—54	3	1	1		4	1	5,6
55—59	6	2	1		7	2	10,1
60—64	9	3	2	1	11	4	16,8
65—69	11		3		14		15,7
70—74	13	2	2	1	15	3	20,2
75—79	13	1			13	1	15,7
80—84	5	2			5	2	7,8
85—89			1		1		1,1
90—94							
95—100							
	62	13	11	3	73	16	
Total	75		14		89		100

Maximum zwischen 61—70 Jahren, für alle Carcinome zusammen eines zwischen 51 und 60 Jahren und für das Sektionsmaterial ein solches zwischen 71 und 80 Jahren.

5. Die Jahresverteilung innerhalb der untersuchten Zeitperiode.

Da experimentelle Fütterungsversuche mit eiweißarmer Nahrung, wie diejenigen von RICH und HAMILTON (1940), HIMSWORTH und GLYNN (1939—1944), VON LILLIE, DAFT und SEBRELL (1941), jene von BLUMENBERG und GRADY (1942), EARLE und VICTOR (1942), CHAIKOFF, EICHORN, CONNOR und ENTENMAN (1943) mit fettreicher Nahrung, und jene von GYÖRGY und GOLDBLATT (1939), SPELLBERG und KEETON (1940), BEST und LUCAS (1943) mit einer Nahrung die defizitär an verschiedenen Vitaminen wie auch an Aminosäuren (Methionin, Cholin, Cystin) ist, zeigen konnten, spielt die mangelhafte Ernährungsweise für die Entstehung der Cirrhose und damit eventuell dem P.L.Ca. eine wichtige Rolle. Es interessierte deshalb die Frage, ob die Frequenz des Lebercarcinomes durch die Kriegs- und Nachkriegszeiten mit ihren wechselnden Ernährungsbedingungen in unserem Basler Material zugenommen hat. Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht der Jahresverteilung der 89 Fälle von P.L.Ca., wie auch derjenigen der begleitenden Cirrhosen.

Von 1937 bis Ende 1944 beträgt die Zahl der P.L.Ca. 37. Von 1945 bis Ende 1952 steigt sie auf 52, was einer Zunahme um 15 Lebercarcinome oder 40,5% entspricht.

Tabelle 4.

Jahr	Carcinoma hepatocellulare				Carcinoma cholangiocellulare				Total		Total nach Geschlecht			
	Männer	Cirrhose	Frauen	Cirrhose	Männer	Cirrhose	Frauen	Cirrhose	Carcinom	Cirrhose	Männer	Cirrhose	Frauen	Cirrhose
1937	4	3	1						5	3	4	3	1	
1938	4	3	1		1	1			6	4	5	4	1	
1939	3	3							3	3	3	3		
1940	6	5			1	1			7	6	7	6		
1941	2	2							2	2	2	2		
1942	5	4	1		1				7	4	6	4	1	
1943	1	1	1	1			1		3	2	1	1	2	1
1944	3	2			1				4	2	4	2		
1945	3	2	1		2	1			6	3	5	3	1	
1946	4	2	1	1	1				6	3	5	2	1	1
1947	5	4	1		2				8	4	7	4	1	
1948	1	1							1	1	1	1		
1949	7	6	2	1					9	7	7	6	2	1
1950	7	7	2						9	7	7	7	2	
1951	4	4	1	1			1		6	5	4	4	2	1
1952	3	3	1	1	2		1		7	4	5	3	2	1
Total	62	52	13	5	11	3	3		89	60	73	55	16	5

In denselben Zeitabschnitten nimmt die Autopsienzahl in den Altersgruppen 31—90 Jahre, die für das P.L.Ca. in unserem Sektionsmaterial allein wichtig sind, von 7043 auf 8925 zu, also um 1882 Sektionen oder 26,8%.

Die Gesamtcarcinomzahl stieg entsprechend von 1756 auf 2245, d. h. um 489 Carcinome, die einen Prozentsatz von 28,7 ausmachen. Das Verhältnis P.L.Ca. zu Gesamtcarcinom läßt sich demnach für 1937—1944 mit $37:1756 = 2,17\%$ angeben, während es von 1945—1952 auf $52:2245 = 2,32\%$ steigt.

Die Zahlen für die Gesamtcirrhosen sind in den entsprechenden Zeitabschnitten 252 bzw. 323. Dies entspricht einer Zunahme um 28,17%.

Es läßt sich also zwischen 1945—1952 (im Vergleich zu 1937—1944) eine absolute, wenn auch nur leichte Zunahme des P.L.Ca. im Sektions-

Tabelle 5. Zusammenfassung.

	1937—1944	1945—1952	Zunahme %
Sektionen (31—90 Jahre)	7043	8925	26,8
Gesamtcarcinom	1756	2245	28,7
Gesamtcirrhosen	252	323	28,17
P.L.Ca.	37	52	40,5
Verhältnis P.L.Ca./Gesamta.	2,17%	2,32%	0,15

gut, wie auch eine relative innerhalb der Carcinome feststellen. Auffallend ist die Zunahme der Gesamtcirrhosezahl.

Die Zunahme des P.L.Ca. ist einerseits zu gering, um daraus bindende Rückschlüsse hinsichtlich der Ernährungsweise zu ziehen, andererseits würde die Analyse der Ernährungsbedingungen in dem erwähnten Zeitabschnitt den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

6. Die Cirrhosen beim P.L.Pa.

Bei den 60 begleitenden Cirrhosen überwiegen die hypertrophischen Formen mit 26; es folgen die atrophischen mit 21 Fällen. Die restlichen waren Pigmentcirrhosen, neben einem besonders interessanten Fall, bei dem sich ein Carcinom in einer Leber entwickelte, die eine Stauungscirrhose aufwies. Übersicht davon in *Tabelle 6*.

Tabelle 6.

	Carcinoma hepato- cellulare	Carcinoma cholangio- cellulare	Total
Total Cirrhosen . . .	57	3	60
Atrophische	20	1	21
Hypertrophische . . .	25	1	26
Pigmentcirrhosen . . .	11	1	12
Stauungscirrhose . . .	1		1

7. Die Tumorlokalisation in der Leber.

Die in der Literatur (CH. BERMAN, u. a.) angegebene Lokalisation des P.L.Ca. vor allem im rechten Lappen der Leber, konnte bestätigt werden, fanden sich doch von den 89 Fällen 37 mit Lokalisation im rechten Lappen. Der linke Lappen war 12mal, das Hilusgebiet 7mal von der Tumormasse besetzt. Von den restlichen 31 Fällen (2 Fälle der 89 ohne genaue Angaben), die den rechten wie den linken Lappen einnahmen, wurden 17 als multizentrisch entstanden aufgefaßt (diese wiesen alle eine Cirrhose auf), während bei 14 nicht ersichtlich war, welcher Lappen den Ausgangspunkt bildete.

8. Das Gewicht.

In 72 Fällen (17 Fälle ohne Gewichtsangaben) waren Gewichtsangaben vorhanden. In 79% davon war das Lebergewicht erhöht. Die Gewichtsanalyse zeigt *Tabelle 7*.

9. Doppelcarcinome.

Unter den 89 P.L.Ca.-Fällen fand sich 8mal ein zweiter maligner Tumor. Die Lokalisation desselben ist in *Tabelle 8* wiedergegeben.

Tabelle 7.

Gewicht	Carcinoma hepato- cellulare	Carcinoma cholangio- cellulare	Total
500—1000	1		1
1001—1500	14		14
1501—2000	15	5	20
2001—2500	10	1	11
2500—	22	4	26

Tabelle 8.

Zweiter Tumor | Total: 8

Lokalisation:

Harnblasencarcinom	1
Rectumcarcinom	2
Plasmocytom des Rachens	1
Malignes Carcinoid des Dünndarmes	1
Seminom	1
Basaliom der Nase	1
Mammacarcinom	1

10. Metastasen.

Das P.L.Ca. metastasiert, indem es einesteils in die Blutgefäße, anderenteils in die Lymphgefäße einbricht. Metastasen können inner-

Tabelle 9.

	Carcinoma hepato- cellulare	Carcinoma cholangio- cellulare	Total
Zahl der Fälle	75	14	89
Mit Metastasen: intrahepatisch	21	4	25
Mit Metastasen: extrahepatisch	41	5	46
<i>Lymphogen:</i>			
In regionären Lymphknoten	19	4	23
In peripankreatischen Lymphknoten	7	5	12
In paraaortalen Lymphknoten	7	3	10
In epigastrischen Lymphknoten	1		1
<i>Hämatogen:</i>			
Lungen	18	1	19
Nebennieren rechts	2	2	4
Nebennieren links	1		1
Nieren rechts	1	1	2
Nieren links	3		3
Rippen	2		2
Wirbelsäule	5	1	6
Schädeldach	2		2
Tibia	1		1
Femur	1		1
Gehirn	3		3
Gallenblasenwand	5		5
Peritoneum	5		5

halb der Leber (intrahepatische), wie außerhalb der Leber (extrahepatische) auftreten (BERMAN).

Intrahepatische Metastasen. Durch Einbruch in die Pfortaderäste und Ausbreitung in ihnen in andere Teile der Leber, traten beim untersuchten Material 21mal in den 73 hepatocellulären und 4mal in den cholangiocellulären Fällen auf.

Extrahepatische Metastasen sind nach BERMAN relativ häufig, denn sie sollen in über 50% der Fälle auftreten. Sie können einzeln wie multipel auftreten und zu einem Zeitpunkt schon vorhanden sein, in dem die primäre Geschwulst noch keine Symptome macht. Er fand in seinen Fällen in 60% extrahepatische Metastasen und zitiert folgende Beobachter, die seine Befunde bestätigen: EGGEL (1901) 66%, HERXHEIMER (1930) 58%, WILBUT et al. (1944) 53%, HOYNE und KERNHOHAN (1947) 68%. In unserem Material fanden sich Metastasen außerhalb der Leber in 51% der untersuchten P.L.Ca. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht davon.

II. Histologie des Primären Lebercarcinomes und die Veränderung der Leberepithelien bei seinem Auftreten.

Histologisch werden die P.L.Ca. in 2 Hauptgruppen eingeteilt: Die hepatocellulären Carcinome (Hepatoma malignum, Leberzellkrebs, Carcinoma simplex, Carcinoma solidum, Trabeculärcarcinom) und die cholangiocellulären Carcinome (Cholangioma malignum, Gallengangscaicinom, Gangcarcinom, Alveolärcaicinom, Adenocarcinom). Jene Tumoren, die einerseits die Struktur eines charakteristischen hepatocellulären Carcinoms aufweisen, andererseits aber auch tubuläre Strukturen annehmen können, wurden von PIRIE (1921), GUSTAFSON (1937), MALLORY (1940), FEASBY (1945), WILLIS (1948), ALLEN und LISA (1949) u. a. als „kombinierte“ oder „gemischte“ Formen aufgefaßt, oder von WARVI (1944) als „Cholangiohepatomas“ bezeichnet (BERMAN).

BERMAN charakterisiert in seinem Buche „Primary Carcinoma of the Liver“ einerseits das hepatocelluläre Carcinom mit folgenden Kriterien: Polygonale oder polyedrische Zelltypen mit granuliertem Cytoplasma, trabeculäre Anordnung der Zellen, spärliches, ausschließlich aus dem reticuloendothelialen System des Capillarnetzes bestehendes Stroma, zeitweises Auftreten von Galle in den Carcinomzellen, entweder im primären Tumor oder in den Metastasen, Fehlen von ausgesprochenen proliferativen Änderungen der Gallengänge, viele intrahepatische und spät erscheinende extrahepatische Metastasen. Andererseits das cholangiocelluläre Carcinom durch folgendes: Die cubischen oder zylindrischen Zellen, mit einem klaren Cytoplasma, sind charakteristischer Weise in alveolaren, gangartigen oder papilliformen Strukturen angeordnet, das Stroma ist reichlich und fibrös, starke Gallengangsproliferationen; selten intrahepatische Metastasen, die extrahepatischen Metastasen sollen früh auftreten.

Die meisten Autoren gehen mit dieser histologisch, descriptiven Nomenklatur einig, weichen dagegen aber hinsichtlich der Ableitung der Tumorzellen auseinander.

Während FISCHER 1903 (BERMAN) geglaubt hat, alle P.L.Ca. von Gallengangs-epithelien ableiten zu können, auch dort, wo die Tumorzellen den Leberepithelien ähnlich sind, behauptet KINOSITA (1937/40) (BERMAN), gestützt auf seine experimentellen Studien von beginnenden Läsionen, daß alle an Ratten durch Azostoffe hervorgerufenen Tumoren von Leberzellen abstammen, unabhängig davon, ob ein hepatocelluläres oder ein cholangiocelluläres Carcinom entsteht. ORSÓS konnte in seinen Fällen dagegen ebenfalls die Geschwülste von den kleinen Gallengängen ableiten, wenn er auch die Möglichkeit der Entstehung eines hepatocellulären Carcinoms aus schon differenzierten Leberepithelien prinzipiell nicht in Abrede stellt. EDWARDS und WHITE (1941), (BERMAN) stützen die Ansicht von KINOSITA, indem sie in ihren Experimenten gleichfalls die gangähnlichen, adenomatösen Wucherungen in Lebertumoren demonstrieren konnten, welche überwiegend hepatocellulären Charakter hatten. Diese Streitfrage soll hier nicht näher erörtert werden, sondern lediglich zum Abschluß dieses Problems die zusammenfassenden Worte darüber von CH. BERMAN angefügt werden: „Either the liver cells (even in carcinoma) must be considered as having a wide range of reactivity, or a dual origin will need to be postulated to reconcile the transitions in structure shown by some tumours.“

Im vorangehenden statistischen Teil wird erwähnt, daß in 67,4% der P.L.Ca. des Basler Sektionsgutes von 1937—1952 eine cirrhotisch umgeänderte Leber festgestellt werden kann. Beim Neger in Afrika tritt diese Kombination: Cirrhose/P.L.Ca. in bis zu 90% der Fälle auf. Das Erscheinungsbild dieser Cirrhosen im allgemeinen, die Veränderungen der Leberepithelien bei der Entstehung des P.L.Ca. in cirrhotischen Lebern im speziellen, wurde 1945 von BERGERET und ROULET und 1948 erneut von ROULET eingehend studiert. Die Untersuchungen erstreckten sich in den erwähnten Jahren auf Fälle aus dem Senegal und dem französischen Sudan. Die Ergebnisse dieser Beobachtungen, vor allem jene des Jahres 1948, hat ROULET (1951) folgendermaßen zusammengefaßt: Das Lebergewebe der Cirrhosefälle ist umgebaut und besteht aus verschiedenen großen Pseudolappchen (Regeneration). Er findet darin Bezirke von Kernruhe, d. h. in einem oder in mehreren Lappchen sind die Kerne größer als normal, teils hyperchromatisch, teils stark vacuolär, oft sind sie doppelt, eingebuchtet oder zeigen kleine Sprossungen. Diese Unregelmäßigkeiten sah er in Cirrhosen mit P.L.Ca. sehr häufig, während sie in Cirrhosen ohne Krebs nur sporadisch in einzelnen Lappchen auftraten. Manchmal sollen sie ganze Lappchen bilden und ohne scharfe Grenze zu ganz atypischen Zell- und Kernformen führen, die als Krebszellen zu deuten seien. Das Auftreten des P.L.Ca. faßt ROULET als Ergebnis einer „Hyperplasie mit Entgleisung“ auf, als Entgleisung der im Verlaufe der Cirrhose durch Regenerationsvorgänge entstandenen hyperplastischen Leberepithelien. Die Kernveränderungen seien zunächst vereinzelt, würden dann reichlicher, bis in einem oder in mehreren Punkten zugleich die definitive Entgleisung erfolge. Dieser Vorgang erkläre deshalb auch das so gut wie immer multizentrische Auftreten der P.L.Ca.

Schon HERXHEIMER (1930) deutet in dieser Richtung, denn er zieht für das Auftreten der knotigen Leberhyperplasie als vicariierende Regenerationserscheinung nach Lebercirrhose, für die Adenome und für das P.L.Ca. eine gemeinsame Entwicklungslinie in Betracht. Er glaubt darin etwas prinzipiell Wichtiges zu sehen, daß auf Grund von Regeneration und Superregeneration schließlich Krebse entstünden.

Die weiter oben schon erwähnten Kernveränderungen unterstreicht ROULET in einer weiteren Publikation noch eingehender, wie folgt: „Parmi les travées hépatiques en voie de dissolution, il en est qui sont formées de grandes cellules à cytoplasme presque basophile, leurs noyaux sont grands et irréguliers, hyperchromatiques pour la plupart, doubles ou lobés“. Oder an einer anderen Stelle:

„... de grandes cellules hépatiques à noyaux atypiques: noyaux ronds ou ovales, parfois immenses, pourvus de plusieurs nucléoles qui sont souvent vacuolisés (plusieurs vacuoles) ou hyperchromatiques, lobés affectant la forme de biscuits. Les vacuoles nucléaires sont nombreuses, elles ne renferment pas de glycogène et sont acidophiles.“

Auch ORSÓS (1930) erwähnt solche Kernveränderungen in hyperplastischen, nicht krebsigen Leberinseln.

Die Beobachtungen von ROULET in Dakar (Senegal), insbesondere die mannigfachen Kernveränderungen an hyperplastischen Leberepithelien in cirrhös-carcinomatös umgebauten Lebern, sind den eigenen Befunden zugrunde gelegt. Seine Untersuchungen bezogen sich auf ein Material, das von jüngeren Leuten stammte (20—40 Jahre), während die Basler Fälle ein Alter aufwiesen, das in der Hauptsache zwischen 55 und 79 Jahren variierte. Nachzuprüfen, ob diese erwähnten Befunde auch in dem uns zur Verfügung stehenden Material anzutreffen sind, bildet die Problemstellung der folgenden Untersuchungen.

III. Eigene Fälle.

Die im folgenden besprochenen 8 P.L.Ca. stellen Musterfälle des untersuchten Materiales dar und dienen dazu, die durch die Problemstellung aufgeworfenen Fragen zu illustrieren, wie auch auf einzelne histologische Besonderheiten hinsichtlich dem Aufbau der P.L.Ca. hinzuweisen.

Fall 1. Sekt.-Nr. 705/49. 75jährige Hausfrau.

Makroskopisch. Leber allseitig stark vergrößert. Oberfläche derb mit stecknadelkopf- bis kirschkerngroßen Höckern. Im rechten Lappen, auf Facies diaphragmatica, zwei orangengroße Knoten. *Schnitt:* Graubraune Farbe, Läppchenstruktur nicht erkennbar. Der eine Knoten rötlich zerfallend, der andere derber und von grüngelblicher Farbe. Im Parenchym selbst ein Knoten, der in die Gefäße einwächst.

Mikroskopisch. Leber cirrhotisch umgebaut unter Bildung von größeren und kleineren Läppchen. GLISSONSche Dreiecke verbreitert und weisen zum Teil starke Rundzellinfiltrate auf. Da und dort Gallengangswucherungen. Lebergewebe fleckig verfettet. Übergänge von gewöhnlichen Leberepithelien zu solchen, die etwas größer sind und auch größere Kerne aufweisen, zum Teil Doppelkernbildungen, kommen vor. Diese Kerne zeigen stärker angefärbtes Chromatin. Dadurch Übergänge zu atypischen Zellformen mit riesenhaften Kernen, die große Nucleolen aufweisen. Letztere Zellen aus dem trabeculären Bau des übrigen Lebergewebes herausgelöst und — oft mitten im Läppchen — Zellgruppen bildend, die als Krebsnester zu bezeichnen sind. In anderen Läppchen an der Peripherie, wie im Zentrum vergrößerte Leberepithelien, die nicht mehr ganz trabeculär angeordnet erscheinen und vergrößerte Kerne, wie auch Doppelkerne aufweisen. Kerne von runder, ovaler, leicht eingebuchteter Form mit deutlich hervortretenden Nucleolen, die zum Teil in der Mitte der Kerne, in anderen mehr gegen die Kernmembran zu, angelagert sind. In der Peripherie des Läppchens Kernmodifikationen noch ausgeprägter: Kerne plumper und größer als im Zentrum.

Tumor selbst trabeculär angeordnet mit Zellen, die Leberepithelien gleichen. Tumorgewebe verfettet, mit Rückbildungserscheinungen, Blutungen und Nekrosen. Zellbild sehr polymorph, Zellen zum Teil riesengroß mit starken Kernatypien. Große unförmige Kerne, atypische Mitosen, Vacuolen.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare solidum mit Riesenzellen.

Fall 2. Sekt.-Nr. 1132/52. 61jähriger Metzger.

Makroskopisch. Leber leicht vergrößert (1880 g), Oberfläche im allgemeinen körnig, vor allem rechts. Knoten verschieden groß. *Schnitt:* Keine Läppchenzeichnung, faustgroßer Knoten im rechten Leberlappen, mit multiplen sekundären Knoten im rechten, wie im linken Lappen. Pfortaderthrombose. Cirrhose vor allem in Randgebieten der carcinomatös infiltrierten Stellen ausgeprägt.

Mikroskopisch. Cirrhotischer Umbau. Pseudoläppchenbildung. Rundzellinfiltrate, Gallengangswucherungen. Tumor in Nestern angeordnet mit zum Teil mehr, zum Teil weniger deutlichem trabeculären Bau. Seine Zellen sind groß mit

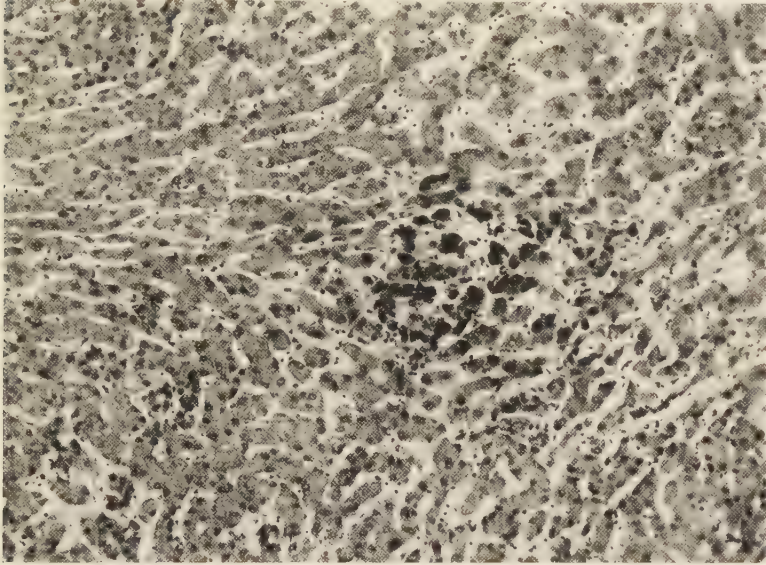


Abb. 2. Sekt.-Nr., 705/49, 75 J., ♀ (Fall 1). Aus dem trabeculären Bau eines Pseudoläppchens sich herauslösende Zellgruppen mit atypischen Kernen; beginnendes Carcinom. (Vergrößerung 100 mal.)

chromatinreichen Kernen. Zeitweise einzelne Tumorzellen nicht gut voneinander trennbar. Atypische Mitosen, große Kernvacuolen kommen vor, starke Kernpolymorphie neben strichweiser Verfettung des Tumorgewebes.

Neben grobnestrig angelegtem Tumor auch mehr adenomartig geformtes Geschwulstgewebe, das allseits von Bindegewebskapsel umgeben ist. Zellen des Adenoms größer als die atypischen im benachbarten Lebergewebe. Im Knoten gleiche Zell- und Kernatypien wie im benachbarten Lebergewebe. Dagegen Unterschied im Aufbau des Knotens vom Lebergewebe, wie auch vom Tumor selbst, in dem sich Adenomzellen um größere und kleinere Lichtungen, mit deutlichem Schlußleistennetz, lagern. Sie gleichen Leberepithelien, sind aber viel größer als diese. Kein infiltratives Wachstum bei aber doch sicher vorhandener maligner Potenz.

Im cirrhotischen Lebergewebe, umschrieben in einzelnen Läppchen, zum Teil sozusagen das ganze Läppchen ausfüllend, Bezirke mit vergrößerten Leberepithelien, mit verschiedensten Kernatypien. Während in einzelnen Zellen die Kerne nur vergrößert sind, bei erhaltener Grundform und deutlich gefärbtem Chromatin, sind andere riesenhaft mit stark dunkelgefärbtem Chromatin und von verschiedenster Form; große plumpe Kerne von runder bis ovaler Form, daneben eigenartig

gebuchtete oder etwas mehr in die Länge gezogene. Einzel, doppelt oder sogar zu dritt in hypertrophen Leberzellen vorkommend. Interessant sind die Verschiedenheiten der Nucleolen. In der Einzahl, oder zu mehreren vorhanden, lagern sie sich entweder im Kernzentrum, oder der Kernmembran an, so daß diese sich, wie in einer hier beobachteten Zelle, auszubuchten begann. Man sieht auch Kerne, die stark eingebuchtet sind und die als Anfänge von Ausschleusmechanismen, wie sie ALTMANN beschrieben hat, aufgefaßt werden könnten. Eine stark hypertrophierte Leberzelle enthielt zwei Kerne. Der eine der beiden begann sich abzuschmüren. Im ganzen fanden sich in diesem Kern 4 Nucleolen und eine Vacuole, davon zwei Nucleolen im sich abzuschmürenden Kernteil.

In anderen Kernen keine Nucleolen feststellbar, dagegen die mit Pyrronin-Methylgrün (UNNA-PAPPENHEIM) anfärbbaren Kernmaterialien längs der Kern-

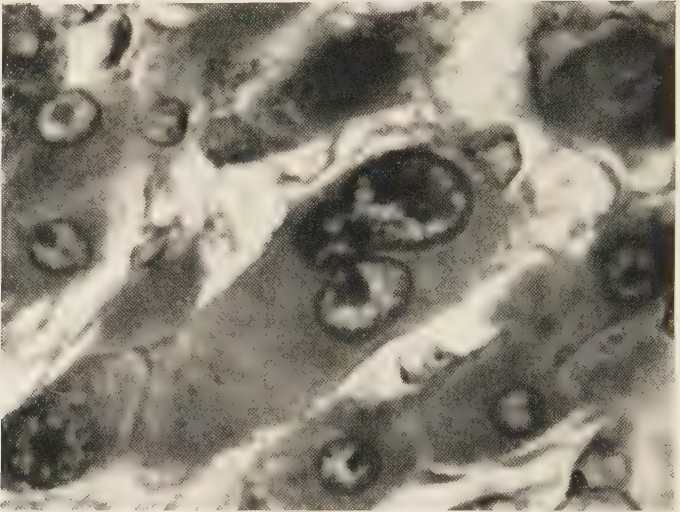


Abb. 3. Sekt.-Nr., 1132/52, 61 J., ♂ (Fall 2). Mehrkernige Leberepithelien aus dem „Unruhebezirk“, beginnende Abschnürung im größeren Kern, mehrere Nucleolen. (Vergrößerung 1000 mal.)

membran gelagert, so daß im Zentrum des Kernes eine vacuolenähnliche Leere entsteht. Echte Vacuolen kommen auch vor, einzel oder doppelt in einem Kerne. Keine atypischen Mitosen.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare solidum.

Die erwähnten Veränderungen wiederholten sich in den Fällen 423/40, 1041/40, 455/41, 214/49, 341/49, 847/51, 89/52, 680/52, 882/52, d. h., es waren alles Carcinome vom Typ des Hepatocellulare solidum, bei denen ebenfalls Kernunruhebezirke festgestellt werden konnten.

Fall 3. Sekt.-Nr. 883/49. 67jähriger Heizer.

Makroskopisch. Leber stark vergrößert (4970 g), sowohl rechts wie links. Oberfläche übersät von kleineren und größeren Knötchen. *Schnitt:* Kirsch kern- bis kirschengroße, grünlich gefärbte Knoten neben faustgroßen Knoten, die eine schmutziggelbe Farbe aufweisen. Knoten in einzelnen Teilen fest, in anderen erweicht, zum Teil nekrotisch zerfallend. Schwerer allgemeiner Ikterus.

Mikroskopisch. Leberstruktur stark verändert, Läppchenaufbau verschwunden. Leberepithelien groß, breite Balken bildend, ohne Anordnung in Läppchen. GLIS-

sonsche Dreiecke verbreitert mit Gallengangswucherungen, neben Rundzellinfiltraten. Es besteht eine Cirrhose.

Tumor in umschriebenen Nestern angeordnet. Aufgebaut aus großen Epithelien, die Leberepithelien ähnlich sind. Diese Zellen im H.-E.-Präparat stärker gefärbt und das Chromatin ihrer Kerne deutlicher hervortretend. Zum Teil Zellen zu Trabekeln angeordnet, zum Teil Gruppierung um Lichtungen. Sie bilden deutlich drüsige Formationen mit sichtbarem Schlußleistennetz. In den Lichtungen hie und da Galle. Ein solches „Nest“ wächst unter Verdrängung des umgebenden Lebergewebes, das sich seinerseits zirkulär darum herum anordnet. Die Zellen von letzterem weisen ebenfalls schon Zell- wie Kernatypien auf. Man gewinnt den Eindruck, daß dieses Tumornest durch das umgebende zirkulär angeordnete, atypische Lebergewebe hindurch, infiltrierend sich ausbreitet. Das Nest gleicht sehr den von Orsós beschriebenen Gebilden. Die darin vorkommenden Zellen vergrößert, häufig mit mehreren Kernen, die sich weniger durch die Größe als durch die Form unterscheiden, zum Teil Kernkonklomate.

Solche Nester unterscheiden sich auch unter sich, indem die Kernatypien im einen stärker ausgeprägt als im andern sind. Neben deutlich strukturierten Nestern, auch Tumorbezirke von weniger geordnetem Bau, mit schwächer gefärbten Epithelien. Diese auch kleiner im Vergleich zu den erstbeschriebenen, aber ebenfalls Kernatypien.

Deutlich atypische Zellbezirke einerseits, Stellen mit nur hypertrophen Leberepithelien andererseits, die deutlich vergrößerte Kerne mit hervorstechenden Nucleolen besitzen. Doppelkerne, Kerne mit mehreren Nucleolen, vacuolenhaltige Kerne und auch solche, von denen man annehmen muß, daß sie Kernsubstanzen nach außen abzugeben sich anschicken, kommen vor.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare solidum, partim adenomatosum.

Fall 4. Sekt.-Nr. 1306/51. 75jähriger Wirt.

Makroskopisch. Leber stark vergrößert (2240 g). Im linken Lappen Oberfläche feinkörnig. Einzelne kirschkerne große Knotenbildungen. Rechter Lappen noch derber als linker.

Mikroskopisch. Umbau des Lebergewebes mit Pseudoläppchenbildung. Starke cirrhotische Vermehrung des Bindegewebes, vor allem in carcinomatös veränderten Bezirken der Leber. Ausgeprägte Gallengangswucherungen, Rundzellinfiltrate.

Stauung. Sinusoide mit Erythrocyten zum Teil sehr stark angefüllt. Hämosiderinpigment in Leberepithelien.

Neben gewöhnlichen Leberepithelien Bezirke mit typischer Kernunruhe: Kerne verschieden groß, starke Chromatinfärbbarkeit, zum Teil große Nucleolen, häufig Doppelkerne, Unruhebezirke vor allem an der Peripherie der Läppchen, die durch cirrhotische Ummodellierungen eingeengt, eine regeneratorische Hyperplasie aufweisen. An anderen Stellen nehmen Unruhebezirke auch ganzes Pseudoläppchen ein.

Tumor aus leberepithelähnlichen Zellen aufgebaut. Diese manchmal in der Größe etwas kleiner als Leberepithelien, ihre Kerne aber stark polymorph. Zartes Stroma. Zeitweise Lagerung der Tumorzellen um kleine Lichtungen mit deutlich sichtbarem Schlußleistennetz. Ihr Cytoplasma leicht basophil granuliert. —

Zwischen Unruhebezirken und eigentlichem Tumorgewebe Stellen, die Zellen aufweisen, deren Cytoplasma einerseits basophiler erscheint als dasjenige der Zellen, die in den Unruheherden vorkamen, andererseits aber deutlich acidophiler ist als das der eigentlichen Tumorbezirke. Auch die Epithelveränderungen in diesen

Gebieten nicht so ausgesprochen, wie im eigentlichen Tumorgebiet, dagegen schon deutlicher alteriert, im Sinne der Entgleisung, als diejenigen der Unruheherde.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare partim adenomatosum, mit Übergangsbereichen zwischen Unruhestellen und eigentlichem Tumorgebiet.

Fall 5. Sek.-Nr. 155/52. 74jährige Hausfrau.

Makroskopisch. Leber knapp mittelgroß (1100 g), Oberfläche unregelmäßig, feinhöckrig. *Schnitt:* Lebergewebe schmutzig, gelbbraunlich, induriert. Atrophische Cirrhose. Im rechten Lappen kleine Knoten mit feinknotiger Aussaat im linken Leberlappen. Tumor in die Pfortaderverzweigungen einbrechend.

Mikroskopisch. Starker Umbau des Lebergewebes. An einzelnen Stellen besteht der Eindruck, es sei durch die starken bindegewebigen Stränge geradezu zerstückelt. Starke Rundzellinfiltrate, neben wechselnd starken Gallengangswucherungen. Atrophische, feinpigmentierte Cirrhose.

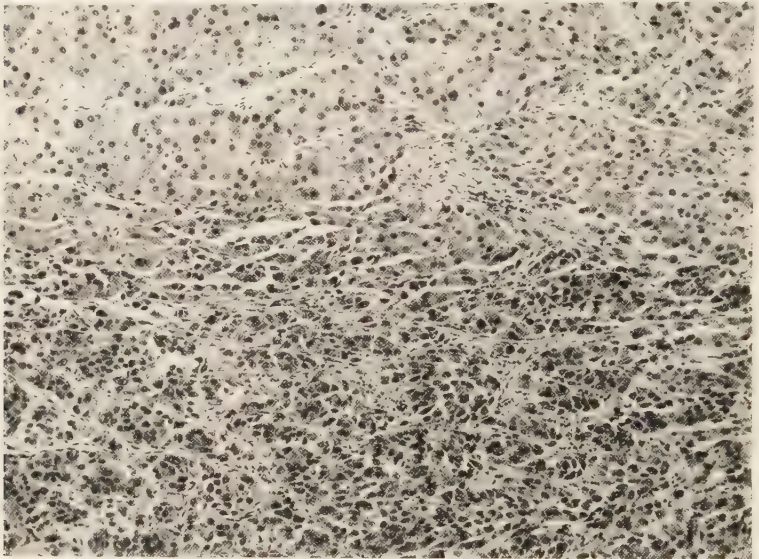


Abb. 4. Sek.-Nr., 1306/51, 75 J., ♂ (Fall 4). Hepatocelluläres Carcinom mit verschiedenen Zelltypen: oben: acidophiles großzelliges Epithel; unten: basophiles Epithel. (Vergrößerung 100 mal).

Durch Bindegewebszüge eingeengt, ist das Lebergewebe an einzelnen Orten atrophisch, an anderen regenerativ hyperplastisch mit Kernatypien in den Leber-epithelien. Tumor in zwei verschiedenen Formen imponierend. An Stellen, wo Zerstückelung des Lebergewebes noch nicht so weit fortgeschritten und Gallengangswucherungen deutlich, wenn auch nicht in dem Maße vorhanden sind, wie an anderen Orten, besteht ein deutlicher Geschwulstherd. Seine Zellen Leberepithelien sehr ähnlich. Cytoplasma derselben basophil granuliert. Zellen trabeculär angeordnet, wenn auch hie und da tubulusförmige Bildungen vorkommen. Dazwischens liegendes Stroma zart. Epithelien enthalten oft mehrere Kerne mit stark ange-färbtem Chromatin. Diese sind rund, zum Teil mehr von länglicher Form, enthalten deutlich sichtbare Nucleolen. Im ganzen gesehen sind sie nicht besonders groß. Tumorgewebe verfettet. Tumor bricht in Gefäße sein, mancherorts deutliche Ge-

fäßtromben. Kerne der vorhandenen Leberepithelien zeigen oft mehrere Nucleolen, sie sind groß und plump.

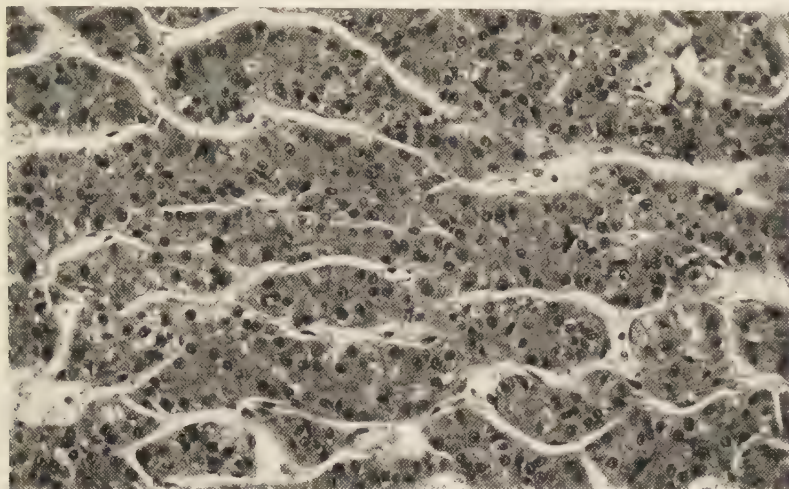


Abb. 5. Sekt.-Nr., 155/52, 74 J., ♀ (Fall 5). Histologische Varianten ein und desselben Lebercarcinoms. a Hepatocellulärer, trabeculärer, großzelliger Bau (Vergrößerung 220 mal).

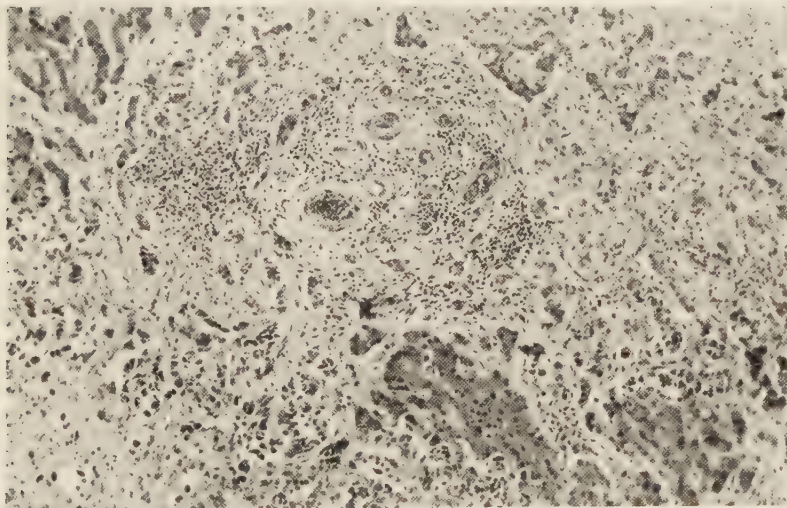


Abb. 5 b. Sog. „Entgleiste Gallengangswucherungen“ (Vergrößerung 100 mal).

An Orten mit stärker ausgeprägten bindegewebigen Septen sind Gallengangs- wucherungen und Rundzellinfiltrate sehr stark. In diesen fibrösen Bezirken Entwicklung eines primitiveren Tumors von deutlich infiltrativem Wachstumscharakter.

Zellen kleiner als im ersten Fall. Ihre Kerne von relativ großer Form mit stark abgefärbtem Chromatin, füllen sie sozusagen ganz aus. Tumor wuchert vor allem dort, wo Gallengangswucherungen vorkommen, und es lassen sich deutlich Übergänge verfolgen zwischen diesen letzteren und den infiltrativ sich ausbreitenden Zellen. Es finden sich Gebiete mit mehr tubulösen Formen neben Stellen, die keine bestimmte Struktur aufweisen. Cytoplasma der Zellen leicht basophil.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare solidum partim adenomatosum. Daneben primitiv imponierendes Tumorgewebe, das wie entgleiste Gallengangswucherungen anmutet.

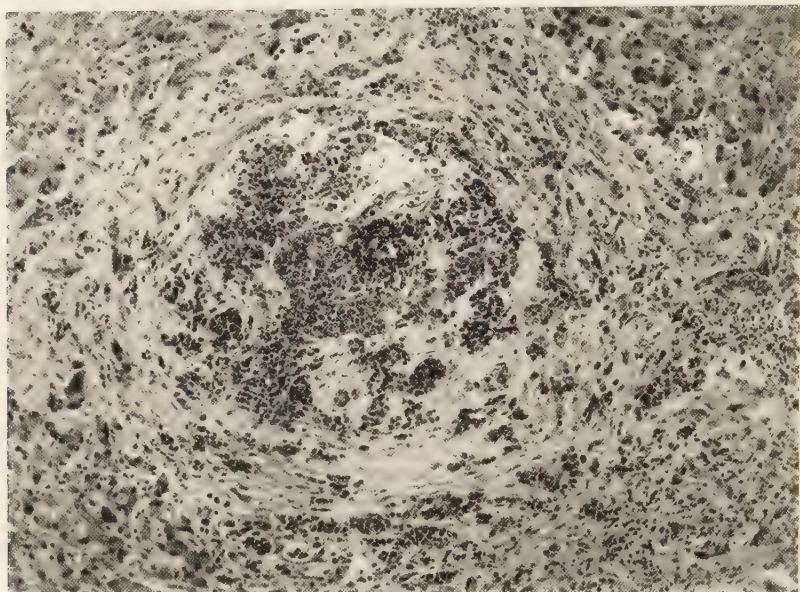


Abb. 5 c. Vollständig anaplastisches, kleinzelliges Wachstum (Vergrößerung 100 mal).

Fall 6. Sekt.-Nr. 1397/46. 49jähriger Werkmeister.

Makroskopisch. Beide Leberlappen stark vergrößert (3830 g). Rechter Lappen erschlafft, durchsetzt von vielen bis haselnußgroßen, dunkelgelben Knoten, aus weichem markigen Gewebe. In seiner Umgebung gleichfalls multiple kleinere Knoten. Parenchym dunkelgrün, mit deutlich erkennbarem Läppchenbau. Gewebe leicht zerreißlich.

Mikroskopisch. Lebergewebe verschiedenartig gebaut. Unveränderte Leber-epithelien nur vereinzelt vorkommend, in einem Gewebe, das leicht sklerotisch und fibrös ist. Ikterus. Im Tumorgebiet zwei verschiedenartige Zellkomponenten feststellbar.

Einerseits wucherndes Gewebe, das deutlich Leberepithelien gleicht, in Nestern und Zapfen, manchmal auch adenomartig angeordnet. Zellen bilden zum Teil mehr trabekelartige Strukturen, zum Teil kommen tubuläre Gebilde mit Schlußleisten-netz zustande. Sie weisen hellbasophiles gekörntes Cytoplasma auf. Ihre Form meist länglich, dann auch plump und rund. Im ganzen gesehen kleiner als Leber-epithelien. Kerne variieren vor allem in der Größe. Große mächtige Kerne mit

deutlichen Nucleolen treten auf oder solche, bei denen die Kernsubstanzen mehr schollig verteilt sind, neben Kernen mit stark gefärbtem Chromatin, aber ohne daß bei ihnen die Kernsubstanzen unterscheidbar wären. Ihre Form wechselt: rund, oval, dann wieder mehr gebuchtet. Ebenfalls riesige Kerne mit ausgeprägten pathologischen Mitosen. In einzelnen Zellen oft mehrere Kerne. Zwischen Tumorzapfen verlaufen mit Rundzellen infiltrierte Bindegewebssepten.

Andererseits Tumormasse, die aus viel kleineren Zellen besteht ohne deutliche Struktur. Cytoplasma dieser Zellen oft nicht gleichmäßig gefärbt. Am Rande der Zellen stärker basophil gefärbter Saum. Kerne füllen die Zellen sozusagen aus. Sie sind viel größer als die oben beschriebenen, erscheinen plumper und sind sehr stark chromatinreich. Ihre Form ist länglich, rund, dann wieder mehr eckig erscheinend. Starke Kernpolymorphie. Eigentliches Stroma nicht nachweisbar.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare solidum partim adenomatosum, mit entdifferenzierten Partien.

Weitere Fälle gleichen Typs; 373/38, 241/39, 747/40.

Fall 7. Sekt. Nr. 345/46. 78jähriger Kaufmann.

Makroskopisch. Leber klein (1550 g). Oberfläche stark gehöckert, Konsistenz derb. *Schnitt:* Im linken Lappen derbweißes, gelbliches Gewebe diesen Lappen ganz durchsetzend. Im rechten Lappen zahlreiche, gegen das Lebergewebe unscharf abgesetzte gelbweiße Knoten. Übriges Lebergewebe braun. Feiderung grob, mit vollständig umgebauter Läppchenstruktur.

Mikroskopisch. Starker cirrhotischer Umbau des Lebergewebes. Breite bindegewebige Septen mit starken Rundzellinfiltraten und Gallengangswucherungen. Lebergewebe ikterisch. Durch Umbau Pseudolobulibildung und die Umwandlung in carcinomatöses Material scheint von deren Peripherie auszugehen. Aus Epithelien dieser Läppchenbezirke entwickeln sich gangartige, adenomatöse Bildungen, um zuletzt als selbständige Tumorelemente zu wuchern. Zellen dieses Tumors, die sich um Lichtungen mit deutlichem Schlußleistenetz legen, von verschiedener Form. Manchmal Leberepithelien sehr ähnlich, dann wieder mehr zylindrisch, auch eher cubische Formen vorkommend. Jedenfalls keine Ähnlichkeit mit Gallengangsepithelien. Kerne ebenfalls sehr polymorph, teilweise sehr groß, plump und zum Teil deutlich sichtbare Nucleolen und Vacuolen enthaltend. An verschiedenen Orten Tumorgewebe mit Nekrosetellen, an anderen Verfettung.

Diagramm: Carcinoma hepatocellulare adenomatosum.

Weitere Fälle gleichen Typs; 356/39, 182/45, 1018/51.

Fall 8. Sekt.-Nr. 253/52. 70jährige Hausfrau.

Makroskopisch. Leber auf Schnitt braunrot mit grobem, ziemlich regelmäßigem Läppchenbau. Leichte Verfettung des Parenchyms. Leichte Stauung der Leber bei brauner Entartung. Carcinom im rechten Leberlappen lokalisiert im Bereiche einer kleinen Narbe.

Mikroskopisch. Lebergewebe gut erhalten, Läppchenaufbau intakt. Sinusoide zum Teil stark mit Erythrocyten angefüllt. Leberepithelien mancherorts verfettet, enthalten Lipofuscing pigment. GLISSONSche Dreiecke nicht verbreitert.

Im Bereiche der makroskopisch sichtbaren Narbe entwickelt sich in einem fibrösen, mit Rundzellen stark infiltrierte Gewebe ein Tumor. Dieser aus drüsigen förmigen Bildungen aufgebaut. Zellen in einzelnen Schläuchen mehr cubisch, in anderen hochzylindrisch mit langausgezogenen Kernen. In cubischen Epithelien starke Kernpolymorphie hinsichtlich Größe und Form. Große, plumpe runde Kerne

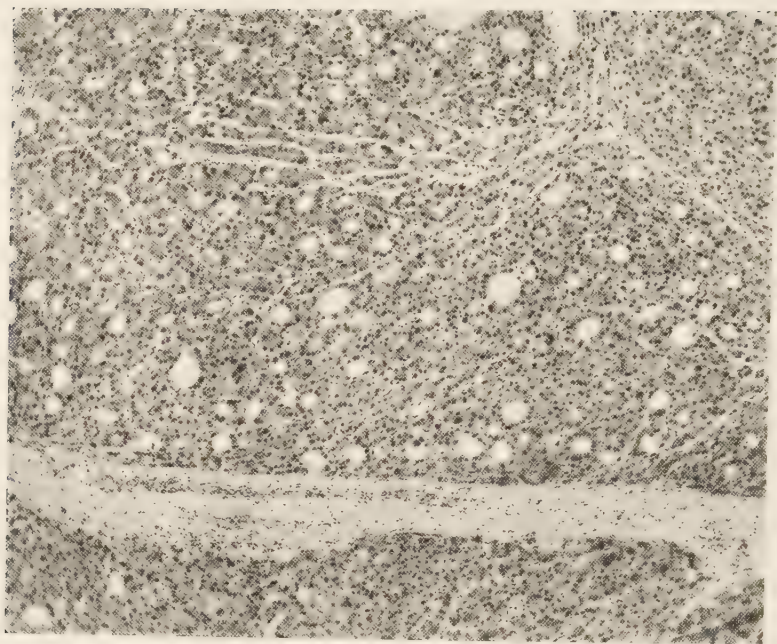


Abb. 6. Sekt.-Nr., 356/39, 69 J., ♂ Carcinoma hepatocellulare adenomatosum (Vergrößerung 65 mal).

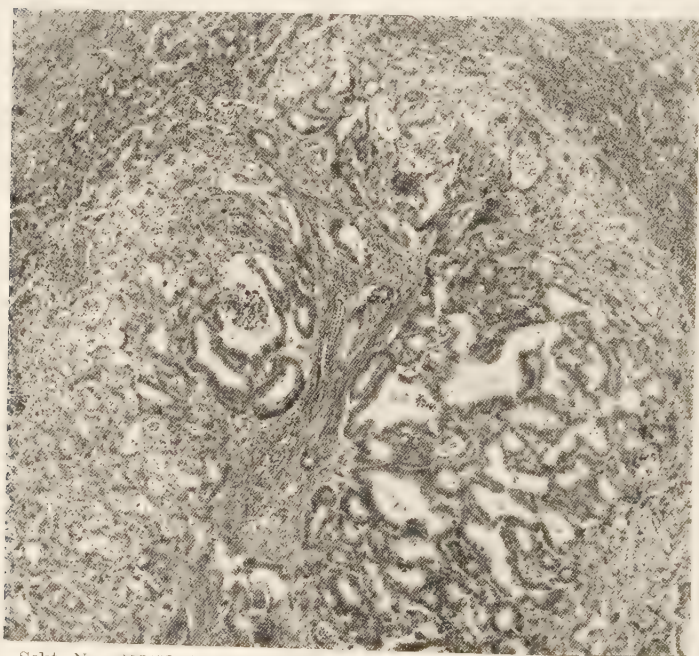


Abb. 7. Sekt.-Nr., 253/52, 70 J., ♀ (Fall 8). Carcinoma cholangiocellulare (makroskopisch nußgroß, in Lebernarbe). (Vergrößerung 65mal.)

wechseln mit mehr ovalen, gebuchteten ab. Wieder andere mehr wurstförmig und dreieckig. Meist Kerne an der Basis der Epithelien. Deutliches Schlußleistennetz. In manchen Kernen stark hervortretende Nucleolen, zum Teil mehrere. Cytoplasma der Tumorzellen basophil.

Diagramm: Carcinoma cholangiocellulare.

Weitere Fälle gleichen Typs: 857/39, 824/40, 253/52.

IV. Besprechung der Fälle.

Die Unterteilung des P.L.Ca. ist von vielen Autoren versucht worden, auf rein morphologisch-histologischer Grundlage einerseits, auf histogenetischer andererseits (KAUFMANN, EGDEL), oder wie nach WEGELIN, der die Beschaffenheit des mesenchymalen Zwischengewebes in den Vordergrund stellt. Nach HERXHEIMER ist als einzig richtige Unterteilung die Histogenetische anzunehmen, d.h. also eine Einteilung „nach den beiden in der Regel einzig in Betracht kommenden Epithelien, von denen der Krebs abzuleiten wäre, also den Leberzellen einerseits, den Gallengangsepithelien andererseits“. Nach BERMAN ist diese Einteilung nur zu descriptiven Zwecken zu gebrauchen, denn embryologisch entstehen die Leber-, wie die Gallengangsepithelien aus dem gleichen embryonalen Duodenalentodermbezirk. Einmal ausdifferenziert, behalten sie aber ihre Fähigkeit, sich unter bestimmten Einflüssen rückbildend in eine andere, in der Leber vorkommende Epithelart zu verwandeln. Deshalb ist er der Meinung, daß die obige Einteilung in hepatocelluläres und cholangiocelluläres Carcinom zu beschreibenden Zwecken wohl gebraucht, nicht aber in dem Sinne gedeutet werden sollte, daß, weil ein Tumorepithel einem bestimmten Epithel gleicht, es unbedingt aus diesem hervorgegangen sein muß.

Die zur Verfügung stehenden 25 Fälle wurden der „descriptiven Einteilung“ unterworfen. Es fanden sich 23 hepatocelluläre Carcinome neben 3 Cholangiocellulären. Wir versuchten die Hepatocellulären nach ihren histologischen hervorstechendsten Strukturen, hinsichtlich dem Aufbau, weiter zu unterteilen. So ergab sich eine Aufteilung in 11 Carcinoma hepatocellulare solidum trabeculare, 8 Carcinoma hepatocellulare solidum partim adenomatodes und 4 reine Carcinoma hepatocellulare adenomatodes-Formen.

Fall 1 und 2 bilden Beispiele eines trabeculären, soliden Leberzellcarcinomes. Bei Fall 3 ist der trabeculäre Aufbau zeitweise durch drüsige Formationen unterbrochen. Dies ist auch im Fall 4 vorhanden; es sollte aber hier besonders auf eine Epithelart hingewiesen werden, die durch die Färbbarkeit ihres Cytoplasmas einerseits, durch die Kernveränderungen andererseits, sich vom bestehenden Tumorgewebe, wie von den nur hyperplastischen Leberepithelien unterscheidet.

Diese Epithelien wurden als „Übergangsgebiete“ bezeichnet.

Schon diese Beobachtungen lassen deutlich erkennen, wie bunt das histologische Bild eines hepatocellulären Carcinoms unter Umständen sein kann, wie wechselvoll der Zelltypus, seine Größe, sein Cytoplasma und seine Kernbeschaffenheit sind. Es kann z. B. vorkommen, daß eine einigermaßen systematisch durchgeführte histologische Untersuchung verschiedener Gebiete (besonders bei multizentrisch entstandenen Krebsen) außerordentlich wechselnde Bilder ergibt, so kann in einem Knoten der relativ ruhige Aufbau eines fast geordnet anmutenden trabeculären hepatocellulären Carcinoms herrschen, während ein unmittelbar benachbarter Knoten nur aus großen polymorphen Epithelien mit starken Kernatypien zusammengesetzt ist. Hinsichtlich der Kernbeschaffenheit vor allem gewinnt man bei solchen Carcinomen wieder den Eindruck von „Unruhebezirken“ genau wie in cirrhotisch umgebautem Lebergewebe, dies allerdings auf ganz anderer Ebene.

Auch der Übergang von vorwiegend solid, besser trabeculär wachsenden hepatocellulären Carcinomen zu tubulär geformten Strukturen wird nicht selten beobachtet.

Fall 5 zeigt das Bild eines trabeculär angeordneten Carcinoms mit zum Teil tubulären Bildungen. In derartigen Fällen kann, insbesondere am Rand der breiten bindegewebigen Balken der Cirrhosen (eventuell dort, wo Reste der ursprünglichen GLISSONschen Scheiden liegen), das Carcinom lediglich aus kleinen Balken und Knospen aufgebaut sein: die Zellen sind kleiner, die Kerne chromatinreicher; die anfangs soliden Nester kanalisieren sich und es entstehen schließlich Gebilde, die an tubuläre Regenerate bei Lebereirrhosen erinnern (sog. Gallengangswucherungen), nur bestehen sie aus Krebs epithelien. Die Ausbreitungsart ist verschieden vom hepatocellulären Typus, indem weniger eine Verdrängung als eine echt infiltrative die Regel darstellt. Deshalb wagten wir den Ausdruck „Entgleiste Gallengangswucherungen“.

Es wird also auch beim carcinomatösen Wachstum einer ähnlichen Regel gefolgt — wenn schon hier von Regel gesprochen werden darf! — wie in der Lebercirrhose: solche Befunde bestätigen für das hepatocelluläre Carcinom die Ansicht jener Autoren, welche die tubulären Regenerate in der Cirrhose nicht etwa aus Gallengängen, sondern aus Leber epithelien entstehen lassen, wie es auch DOLJANSKI und ROULET experimentell demonstriert haben.

Eine weitere zur anaplastischen Wachstumsart führende Wucherungsform wird durch den Fall 4 illustriert, in welchem zwei stark verschiedene Zellarten den Tumor aufbauen. Während die einen Epithelien deutlich Leber epithelien gleichen, imponieren die anderen als viel primitivere

Elemente, zum Teil fast an sarkomartige Zellen erinnernd, weshalb sie als stark entdifferenzierte Variante der ersten Tumorart aufgefaßt wurden. Bezüglich dieser, im großen und ganzen nicht häufigen histologischen Variante des hepatocellulären Lebercarcinomes sei auf die Ähnlichkeit der vollständig anaplastischen, zellreichen und im ganzen kleinzelligen Wucherungen mit den sog. „Wachstumszentren“ bei Leberhamartomen hingewiesen, wie sie GREINACHER beschrieben hat.

Fall 7 zeigt leberzellähnliche Epithelien, die durchwegs drüsige Formationen bilden. An manchen Orten hat man den Eindruck, die allmähliche Entwicklung dieser Bildungen verfolgen zu können. Die tubulären Gebilde unterscheiden sich von den „Entgleisten Gallengangswucherungen“ vor allem dadurch, daß sie nicht etwa an Kontaktstellen mit bindegewebigen Strukturen entstehen, sondern oft in der sonst solid, trabeculär gebauten Tumormasse auftreten, wo sie gelegentlich das Bild beherrschen. Ferner sind die Epithelien, welche die Lichtungen umsäumen, durchwegs leberzellähnlich, mit typischen Leberzellkernen in dem gleichen hellen oder granulierten Cytoplasma.

Die gleiche Anhäufung von basophilen Massen (Ribonucleotide) um den Kern herum wird in diesen Zellen wie in denjenigen der trabeculären Strukturen gefunden. Schlußleisten werden in der Regel sehr klar nachgewiesen. Sehr oft enthalten die Lichtungen Galletropfen. Die Wachstumsart entspricht der Bezeichnung: Carcinoma hepatocellulare adenomatosum.

Das in den vorangehenden Beschreibungen erwähnte cholangio-celluläre Carcinom (Fall 8) erweckt besonderes Interesse, da es sich auf dem Boden einer kleinen Narbe entwickelte. Es stellt makroskopisch bei weitem das kleinste P.L.Ca. dar, welches im untersuchten Sektionsgut beobachtet werden konnte. Histologisch entspricht es genau der Definition, wie sie seinerzeit von KAUFMANN, GOLDZIEHER und V. BOKAY angegeben wurde, es bildet „zierliche Drüsenimitationen“ (KAUFMANN) und seine Epithelien gleichen denjenigen der Gallengänge.

Wie dies in der Problemstellung (II. Teil) zum Ausdruck kommt, sollte neben diesen descriptiv-histologischen Beobachtungen, an Hand dieses Materials auch eine Nachprüfung der Ergebnisse von ROULET erfolgen. Diese Frage war um so interessanter, als das Alter der Kranken im hier besprochenen Basler Material im Durchschnitt 65 Jahre betrug, während sich ROULETs Befunde auf Individuen von 20—30 Jahren beziehen. Die von ROULET erwähnten Kernveränderungen, die man summarisch als „Unruhebezirke“ bezeichnen könnte, werden in unseren Beobachtungen wiedergefunden, sie erfahren in Cirrhosen mit Krebs eine deutliche Steigerung.

Die erwähnten Epithel- und Kernveränderungen, die sich, in vergleichsweise untersuchten Lebereirrhosen ohne Carcinom, nur ganz vereinzelt fanden, waren bei den Fällen von hepatocellularen Carcinomfällen im cirrhotisch umgebauten Lebergewebe durchwegs vorhanden, wenn auch in einigen davon weniger gehäuft als in anderen. Die Doppelkernbildungen sind häufig, die Kerne zeigen ein auffallend stark gefärbtes Chromatin, sie sind rund, oval, zum Teil mehr gebuchtet, in anderen Zellen wieder mehr in die Länge gezogen. Nucleolen, oft in der Mehrzahl, sind deutlich vorhanden, wie auch Vacuolen häufig in den Kernen anzutreffen sind. Die in der Methylgrün-Pyronin-Färbung (UNNA-PAPPENHEIM) zur Geltung kommenden Substanzen (Ribonucleotide) lagern sich oft an der Kernmembran an, was als gesteigerte Zellaktivität aufgefaßt werden darf. Die Zellen selbst waren auffallend groß, ihr Cytoplasma oft etwas basischer als das der nebenstehenden gewöhnlichen Leberepithelien, in gewissen Fällen aber auch gleich. Das Nichtvorkommen von Mitosen in diesen Gebieten konnte bestätigt werden.

Diese hypertrophischen Epithelien in den neugebildeten Pseudolobuli fanden sich ebenfalls vorwiegend in der Peripherie, dann wieder mehr im Zentrum der Läppchen.

Die Nucleolen sind einzeln oder zu mehreren in den Kernen vorhanden, zum Teil im Zentrum des Kernes deutlich zu sehen, in anderen Fällen mehr gegen die Kernmembran zu verlagert. In so deutlicher Weise treten sie vor allem in den Kernen der hypertrophen Leberepithelien auf, während in gewöhnlichen Leberzellkernen die Nucleolen nicht so prägnant sind. Man sah auch zum Teil Nucleolen, die sich der Kernmembran anlagern oder diese leicht auszubuchten begannen, Erscheinungen, die sehr an die Untersuchungen von ALTMANN, MEIER-HAUSS über den „Ausschleusmechanismus von Kernbestandteilen in das Protoplasma“ der Zellen erinnern. Bei den beobachteten Fällen haben wir darauf hingewiesen, ohne in der vorliegenden Arbeit näher darauf einzugehen.

ROULET hatte die beschriebenen Veränderungen durchwegs in Lebern gesehen, in denen das Carcinom als multizentrisch entstanden angenommen werden konnte und deshalb diese Entstehung als „entgleiste Hyperplasie“ gedeutet. Daran hat auch WEGELIN in seiner Formulierung des „über das Ziel schießens“ gedacht.

Das bearbeitete Material ließ eine sichere multizentrische Entstehung nur in 2 Fällen von P.L.Ca. erkennen, in den anderen lagen so viele intrahepatische Metastasen nach Gefäßeinbrüchen vor, daß es nicht mit genügender Bestimmtheit möglich gewesen ist, in dieser Frage

Stellung zu nehmen. Man muß in dieser Beziehung wohl sehr vorsichtig sein.

Immerhin sind die als „Unruhebezirke“ bezeichneten, gehäuft vorkommenden Epithelveränderungen auch in den älteren Altersklassen unseres Materials nachzuweisen gewesen, wenn auch nicht in der Intensität, die das afrikanische Material kennzeichnet. Es wäre denkbar, daß besonders jüngere Altersklassen solche regenerativ, hyperplastischen Reaktionen vollbringen und zwar in einer Intensität, die frühzeitig zur „Entgleisung“ führt. Es ist im übrigen auch sehr auffallend, daß bei den hiesigen Lebercirrhosen (ohne Carcinom) Unruhebezirke nicht in dem Maße gefunden werden, wie bei afrikanischen Lebercirrhosen. Sie treten allerdings immer in der Leber von eiweißarm ernährten Ratten auf, wie besonders COPELAND und SALMON gezeigt haben (vgl. Abb. 4, 7 und 8 dieser Autoren), die den ersten, bis hier leider nicht bestätigten, Beweis erbracht haben, daß ein P.L.Ca. durch eiweißarme Ernährung erzeugt werden kann. Es ist vielleicht noch zu erwähnen, daß bei jeder Leberregeneration, wie beispielsweise bei der Hepatitis epidemica eine „Epithelunruhe“ entsteht mit Mitosen, Kernvergrößerung und Nucleolusauschleusung (ALTMANN), die im Prinzip wenigstens mit den Befunden übereinstimmt, welche hier als „Unruhebezirke“ bezeichnet worden sind.

Die Zukunft wird zeigen, wie häufig nach einer Hepatitis epidemica ein P.L.Ca. entsteht (vgl. WALSHE und WOLFF).

Zusammenfassung.

Die Häufigkeit des Primären Lebercarcinomes betrug im Basler Sektionsgut der Jahre 1937—1952 (20 295 Sektionen) 0,43 %, bei einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und starkem Überwiegen der männlichen Fälle (82,2 %). In 67,4 % bestand eine begleitende Cirrhose. 51 % der Lebercarcinome hatten extrahepatische Metastasen. Von total 89 Fällen standen 75 Hepatocelluläre 14 cholangiocellulären Carcinomen gegenüber. Die Mannigfaltigkeit des histologischen Bildes wird an Hand von 8 Musterfällen näher besprochen. Das Auftreten von Kernatypien in hypertrophen Leberepithelien („Unruhebezirke“), als fließende Übergänge zu den Zellen der primären Leberkrebs, wird mit den Befunden von ROULET an seinem afrikanischen Material verglichen. Die verminderte Intensität dieser Epithelveränderungen in unseren Fällen wird mit dem Alter in Beziehung gebracht.

Literatur.

- ALTMANN, H.-W.: Z. Naturforsch. 4b, 138—144 (1949). — BERGERET, C., u. F. ROULET: Acta trop. (Basel) 4, 210—240 (1947). — BERMAN, CH.: Primary Z. Krebsforschung. Bd. 60. 9a

Cancer of the liver. London: H. K. Lewis & Co. Ltd. 1951. — BOKAY, Z. v.: Zit. nach HERXHEIMER. — COPELAND, D. H., and W. D. SALMON: Amer. J. Path. **22**, 1059 (1946). — DOLJANSKI, L., u. F. ROULET: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — EGGEL: Zit. nach HERXHEIMER. — GOLDZIEHER, M.: Zit. nach HERXHEIMER. — GREINACHER, I.: Beitr. path. Anat. **111**, 1—12 (1950). — HÄNSEL, U.: Diss. Leipzig 1951. — HERXHEIMER, G.: Handbuch der spezifischen pathologischen Anatomie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 5/1, S. 822—844. 1930. — KAUFMANN, E.: Zit. nach HERXHEIMER. — MEIER-HAUSS, G.: Diss. Freiburg i. Br. 1949. Nicht publiziert. — ORSÓS, F.: Beitr. path. Anat. **84**, 33—105 (1930). — ROULET, F. C.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **14**, 237—260 (1951). — Bull. schweiz. Akad. Med. Wiss. **7**, 385—395 (1951). — SYMEONIDIS, A.: Sympos. on geogr. path. and demogr. of cancer, S. 128. Oxford 1950. — WALSHE, J. M., and H. H. WOLFF: Lancet **1952 II**, 1007—1010. — WEGELIN, C.: Zit. nach HERXHEIMER. — WEIGERT, C.: Zit. nach HERXHEIMER. — ZETLHOFFER, J.: Z. Krebsarzt **5/6**, 154—160 (1951).

Dr. PETER MEYER, Basel (Schweiz),
Pathologisch-Anatomische Anstalt der Universität.

